

Peptomaïnes
oxygénées.

Quant aux ptomaïnes oxygénées, ce sont, d'abord la neurine ou névrine ($C^5H^{13}AzO$), retirée en 1884, par Briéger, du cadavre en putréfaction. Elle proviendrait du dédoublement direct de la choline, et d'après de récents travaux, cette névrine serait un hydrate de triméthylvinylammonium. Comme nous l'avons vu, c'est une base toxique; puis la choline ($C^5H^{15}AzO^2$), qui serait un hydrate de triméthylhydroxéthylène ammonium. Wurtz l'aurait obtenue par synthèse, en traitant la triméthylamine par l'oxyde d'éthylène. Elle toxique comme la précédente, mais à un moindre degré. La muscarine putréfactive ayant pour formule $C^5H^{13}AzO^2$, qui est toxique comme son isomère la muscarine végétale. La ganidine ($C^7H^{16}AzO^2$), qui, elle, ne serait pas toxique et qui est retirée, comme son nom l'indique, de la morue altérée. La mydatoxine ($C^6H^{13}AzO^2$), trouvée par Briéger et qui est faiblement toxique. La méthylganine, substance toxique. La méthylotoxine ($C^6H^{13}AzO^2$), que l'on trouve dans le foie des moules, ce qui est la cause de l'empoisonnement par ces mollusques. A ces substances, il faudrait joindre les deux ptomaïnes découvertes par Pouchet, ptomaïnes non dénommées et qui auraient pour formules, la première, $C^7H^{18}Az^2O^6$; la seconde, $C^5H^{12}Az^2O^4$. Elles seraient toutes les deux toxiques.

Quant à la seconde classe, c'est-à-dire quant aux ptomaïnes produites par les microbes déterminés, nous y reviendrons à la fin de cette conférence, lorsque je vous parlerai des ptomaïnes et leucomaïnes sécrétés par des microbes pathogènes.

Ces ptomaïnes, qu'elles soient oxygènes ou non oxygènes, qu'elles proviennent de microbes non déterminés ou de microbes pathogènes, sont en résumé des diamines appartenant à la série grasse; ce sont des liquides huileux, alcalins, qui saturent exactement les acides forts, constituant ainsi des sels cristallisés. Ces sels sont très oxydables et doués d'un grand pouvoir réducteur; ils sont tous solubles dans l'éther alcoolique et beaucoup se dissolvent dans le chloroforme et l'éther amylique.

Réactions
des
ptomaïnes.

Les ptomaïnes ont des réactions colorées que Selmi et Gautier nous ont fait connaître; ainsi l'acide sulfurique étendu les colore en rouge violacé; l'acide chlorhydrique produit la même coloration, qui augmente si on fait intervenir la chaleur; enfin, l'acide nitrique donne, après avoir été chauffé avec ces ptomaïnes et saturé de potasse, une belle coloration jaune d'or.

Telles sont, messieurs, en résumé les principales indications

que je voulais vous fournir sur les ptomaïnes. Vous devez surtout retenir de tout ce que je viens de vous dire l'importance que peuvent jouer ces ptomaïnes au point de vue des intoxications alimentaires. Il paraît aujourd'hui démontré que l'embarras gastrique soit aigu, soit chronique, résulte très probablement de l'absorption de ces ptomaïnes, soit qu'elles aient été introduites avec les aliments, soit que l'estomac se montre impuissant à empêcher la fermentation putride des substances organiques introduites par l'alimentation. Reportez-vous, en effet, aux symptômes déterminés par ces ptomaïnes et vous y verrez la description des coliques, de la diarrhée, de l'hypersécrétion intestinale et des troubles généraux plus ou moins graves qui caractérisent cet embarras gastrique à toutes ces périodes et il me reste maintenant à vous parler d'un sujet encore plus intéressant, c'est-à-dire des leucomaïnes.

C'est Armand Gautier qui a donné ce nom de leucomaïnes ($\lambda\epsilon\upsilon\kappa\omega\mu\alpha\iota\varsigma$, blanc d'œuf) aux alcaloïdes que la cellule animale vivante sécrète à l'état physiologique comme à l'état pathologique, et nous aurons donc à étudier ici ces leucomaïnes physiologiques et pathologiques dans deux chapitres distincts.

Des
leucomaïnes.

Pour les leucomaïnes à l'état physiologique, avant d'arriver aux travaux de Gautier et aux conclusions si importantes qui en découlent, tant au point de vue pathologique qu'au point de vue de l'hygiène prophylactique, je vous dois un court résumé de l'histoire de ces alcaloïdes.

Lorsqu'en 1849, Liebig découvrait dans les urines la présence de la créatine, alcali organique, on pouvait croire que cette découverte devait entraîner celle de la présence d'autres alcaloïdes sécrétés par l'organisme à l'état physiologique; il n'en fut rien et même Liebig repoussa cette hypothèse, que la créatine qui a pour formule celle des alcaloïdes, $C^4H^9AzO^2$, pût constituer une base organique.

Historique.

Vingt ans après, en 1869, Liebreich trouvait dans l'urine normale un alcaloïde, la bétaine ($C^5H^{14}AzO^2$).

En 1880, Gabriel Pouchet (1) constate dans l'urine, outre la présence de la créatine et de la bétaine, celle de l'allantoïne, de la carmine et enfin un alcaloïde indéterminé. Puis en 1881 et 1882, commencent les communications de Gautier et de

(1) Gabriel Pouchet, Thèse de Paris, 1881, p. 21.

Bouchard, sur lesquelles je reviendrai tout à l'heure quand nous étudierons le mécanisme de production de ces leucomaïnes.

En 1883, Mourson et Schlagdenhaufen (1) constatèrent dans le liquide amniotique humain recueilli au moment de l'accouchement un corps ayant les caractères des alcaloïdes. La même année, Bocci montre que les urines jouissent de propriétés toxiques et qu'elles agissent comme le curare sur les grenouilles et les mammifères (2). Lépine et Guérin (3), en 1884, retirent des urines, à l'aide de l'éther, ces alcaloïdes toxiques, puis nous arrivons au travail de Foa et Pellacani (4). Ces expérimentateurs italiens prennent des viscères frais, les diluent dans l'eau et injectent ces dilutions en quantité donnée dans la veine jugulaire des lapins et montrent que ces dilutions produisent plus ou moins rapidement des accidents toxiques mortels, ce qui leur permet de classer les différents viscères par ordre de toxicité; le cerveau occuperait ainsi le premier rang, puis viendraient les capsules surrénales, les testicules, les reins, les ganglions lymphatiques et le foie. La rate serait dépourvue de toute action nocive.

Une fois ces indications connues, je vais spécialement vous indiquer les travaux de Gautier et ceux de Bouchard qui les complètent.

Des
leucomaïnes
musculaires.

Comme nous l'avons déjà vu dans la première partie de cette leçon, dès l'année 1872, Gautier avait découvert que la fibrine du sang, abandonnée l'été sous une couche d'eau, donnait lieu à certains alcaloïdes fixes ou volatils. Gautier, continuant ses recherches, montra alors que la chair fraîche pouvait contenir ces mêmes alcaloïdes, et dans une série de travaux il décrit les leucomaïnes musculaires, telles que la xanthocréatinine ($C^8H^{10}Az^4O$), la crusocréatinine ($C^8H^8Az^4O$), l'amphicréatinine ($C^8H^{10}Az^7O^4$),

(1) Mourson et Schlagdenhaufen, *Nouvelles Recherches chimiques et physiologiques sur quelques liquides organiques (liquide amniotique)* (in *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 30 octobre 1882, et *Archives de toxicologie*, mai 1883).

(2) Bocci, *Centralbl. für die Med. Wiss.*, n° 51, 1882.

(3) Lépine et Guérin, *Sur la présence d'alcaloïdes toxiques dans l'urine et dans certains liquides pathologiques* (in *Revue de médecine*, t. LVI, p. 767, 1884).

(4) Foa et Pellacani, *Sur le ferment fibrinogène et sur les actions toxiques exercées par quelques organes frais* (in *Arch. ital. de biologie*, t. IV, p. 56).

la pseudoxanthine ($C^4H^5Az^5O$), et des bases ayant pour formules $C^{11}H^{24}Az^{10}O$ et $C^{12}H^{25}Az^{11}O^5$.

Gautier opérait sur de la viande de bœuf fraîche et sur l'extrait de viande Liebig. Toutes ces bases que je viens de vous signaler sont cristallisées et forment avec les acides des sels plus ou moins stables. A ces alcaloïdes il faut joindre l'adénine que Cossel a découverte en 1886. Cette base a ce point d'intéressant, que sa formule est exactement le quintuple de celle de l'acide cyanhydrique et que, traitée par la potasse, l'adénine donne du cyanure de potassium.

Si vous voulez bien vous rappeler que la xanthine peut être formée par synthèse en agissant sur l'acide cyanhydrique d'une part et d'autre part que l'adénine se transforme elle-même en hypoxanthine, vous comprendrez facilement que l'on ait rapproché l'action de ces alcaloïdes toxiques de celle des cyanures et que Gautier, élargissant cette hypothèse, se soit efforcé de montrer que la charpente du protoplasme cellulaire a pour base ces composés cyanhydriques.

Ainsi donc, grâce à ces belles recherches, il était désormais acquis que l'on trouvait dans la chair et même dans certains viscères comme la rate, d'où un élève de Gautier, Morelle, a retiré un alcaloïde très toxique, on trouvait, dis-je, à l'état frais des alcalis organiques, les leucomaïnes, analogues comme action aux alcalis de la putréfaction, aux ptomaïnes.

Mais Gautier ne s'arrêta pas là; son esprit généralisateur le conduisit plus loin. Comparant la cellule organique à la cellule végétale, il montre que l'une et l'autre pouvaient produire des alcaloïdes et de même que la cellule végétale des quinquinas produit la quinine et une série d'autres alcaloïdes, nos cellules constituent aussi de toutes pièces des alcaloïdes, les uns toxiques, les autres inactifs.

Mais ces alcaloïdes ne peuvent s'accumuler dans notre économie sans danger et ils doivent être éliminés par les différents émonctoires. C'est ce qui conduisit Gautier à examiner la salive et le venin des serpents.

Déjà bien des années auparavant, Cloës (1), en 1852, avait signalé dans le venin du crapaud et de la salamandre la présence d'alcaloïdes.

Des
leucomaïnes
dans les
sécrétions
et les
excrétions.

(1) Cloës, *Comptes rend. de l'Académie des sciences*, 1852, t. XXXIV, p. 79.

En 1866, Zaleski séparait un de ces alcaloïdes à l'état de pureté et lui donnait le nom de salamandrine ($C^{34}H^{60}Az^2O^2$). En 1872, Corre (1), comparant le poison des poissons vénéneux des mers de la Chine et de l'Australie au venin des serpents, montrait leur grande analogie et signalait la présence d'alcaloïdes dans l'humeur toxique sécrétée par les poissons.

Gautier analysa donc le venin du *Cobra capello* et y trouva deux alcaloïdes nouveaux; ces alcaloïdes produisent, l'un la somnolence et la torpeur, l'autre des troubles intestinaux sans déterminer la mort. Ce ne sont donc pas les corps les plus actifs de ce venin.

Des
leucomaines
de la salive.

Puis Gautier examina la salive de l'homme et en retira des alcaloïdes toxiques pour certains êtres comme le moineau, et en somme la salive est une des voies d'excrétion des alcalis fournis par les cellules vivantes de l'organisme. Mais ce sont surtout les urines qui constituent la voie la plus puissante d'excrétion de ces alcaloïdes, et ceci nous permet d'aborder un autre ordre de recherches dont la plupart sont dues au professeur Bouchard et à ses élèves.

Des
leucomaines
urinaires.

En 1881, Felz et Ritter montraient que l'injection de l'urine en nature dans les veines entraînait la mort des animaux. Bocci, à la fin de 1882, renouvelait les expériences de Felz et Ritter, et montrait que l'urine est toxique. En 1883, Schiffer fit des extraits d'urine par l'éther et montra que ces extraits injectés chez des grenouilles entraînaient la mort de l'animal.

De son côté, Gabriel Pouchet avait constaté dans les urines la présence d'alcaloïdes toxiques, et Bouchard, en 1882, retrouvait ces alcaloïdes toxiques, mais dans les urines pathologiques. C'est ce que faisaient aussi, en 1883 et 1884, Dupard et Lépine, puis Lépine et Guérin, qui constataient dans ces mêmes urines pathologiques la présence d'alcaloïdes. A partir de 1884, Bouchard commence ses travaux sur les urines normales, dont il fait connaître les résultats dans diverses communications en 1886.

Il se sert du lapin comme animal réactif et il injecte dans la veine de l'oreille de ce lapin des quantités variables d'urine. Il examina tout d'abord les phénomènes toxiques produits ainsi par la pénétration de l'urine chez le lapin. Ces phénomènes sont essentiellement caractérisés par la contraction des pupilles,

(1) Corre, *Archives de physiologie*, t. IV, p. 405.

l'accélération des mouvements respiratoires, l'incoordination des mouvements, la somnolence, de l'hypothermie, la diminution des réflexes palpébraux et cornéens et la mort survient dans le coma sans convulsions ou avec des spasmes modérés. Pendant toute cette scène pathologique, il se produit de nombreuses émissions d'urine.

Puis Bouchard établit l'urotoxie, c'est-à-dire la quantité ^{De l'urotoxie.} d'urine nécessaire pour tuer 1 kilogramme de lapin. Cette quantité est représentée par 45 centimètres cubes d'urine normale.

L'homme adulte et bien portant élimine en vingt-quatre heures par chaque kilogramme de son poids une quantité de poison urinaire capable de tuer 464^b,5 de matière vivante; son coefficient urotoxique est donc 0^k,4645 et il met deux jours et quatre heures en moyenne pour fabriquer la masse de poison urinaire capable de l'intoxiquer lui-même.

Ensuite Bouchard examine les modifications que font subir à ces poisons urinaires les phénomènes physiologiques; il montre que la toxicité urinaire varie pendant la veille et pendant le sommeil. Elle est à son minimum lorsque l'homme s'endort et augmente pendant le sommeil. Le travail musculaire a aussi une grande influence sur cette toxicité et il supprime 30 pour 100 de la toxicité totale des urines émises en vingt-quatre heures; 27 pour 100 de la toxicité de celles de la veille et 40 pour 100 de la toxicité des urines du sommeil qui suit. De plus, les urines de la veille et celles du sommeil n'ont pas la même action toxique; celles de la veille sont narcotiques, celles du sommeil convulsivantes.

Poussant toujours plus loin la question, Bouchard montre qu'il n'y a pas qu'un poison urinaire, mais une série de poisons et il obtient ainsi sept substances toxiques: une substance diurétique, qui est l'urée, urée d'ailleurs peu nocive par elle-même, puisqu'il faut 6 grammes par kilogramme du poids de l'animal pour amener la mort; une substance narcotique; une substance sialogène; une substance qui contracte la pupille; une autre qui abaisse la température; enfin deux substances convulsivantes, l'une de nature organique, l'autre de nature minérale, c'est la potasse.

D'ailleurs si vous voulez étudier cette question dans tous les détails qu'elle comporte, je vous renvoie aux belles leçons de

Bouchard sur les auto-intoxications, où est exposé magistralement tout ce qui a trait à la toxicité des urines (1).

Ainsi donc, il est bien établi que l'économie fournit incessamment des substances toxiques, substances qu'elle élimine par les différents émonctoires de l'économie et particulièrement par les urines. Quant aux substances toxiques, leucomaines ou ptomaines, introduites par l'alimentation, elles sont, ou éliminées par les urines et les matières fécales, ou détruites par le foie.

Des
leucomaines
à l'état
pathologique.

A l'état pathologique, on trouve aussi des leucomaines qui sont fournies par l'économie. Bouchard (2), en 1882, montrait que dans les urines des maladies infectieuses on pouvait trouver des substances alcaloïdiques; Felz (3), de son côté, a montré la toxicité spéciale des urines pathologiques. Villiers (4), en analysant des individus morts du choléra dans le service du professeur Hayem, a retrouvé des bases alcaloïdiques ayant une odeur d'aubépine et possédant une grande toxicité. Pouchet (5) a pu retirer des déjections des cholériques une substance alcaloïdique. Cette découverte a présenté ce fait curieux, c'est que pendant que Pouchet s'efforçait de faire cristalliser ce chlorhydrate basique par une évaporation au bain-marie, il fut pris d'accidents toxiques très analogues au choléra avec frissons, crampes, nau-sées et anurie; cette dernière a duré plus de trente heures.

Des
toxines
des microbes
pathogènes.

Il me reste, pour terminer, à examiner les alcalis organiques fournis par les microbes pathogènes. C'est à Briéger que l'on doit les études les plus intéressantes à ce sujet. Il a tout d'abord étudié les alcaloïdes que l'on trouve dans les bouillons de culture où se trouve le *staphylococcus pyogenes aureus* et il en a retiré des corps non toxiques, tels que la xanthine et la créatinine.

(1) Bouchard, *les Auto-intoxications dans les maladies*, leçons recueillies par Le Gendre. Paris, 1887.

(2) Bouchard, *Sur la présence d'alcaloïdes dans les urines au cours de certaines maladies infectieuses* (in *Comptes rendus de la Société de biologie*, 5 août 1882).

(3) Felz, Académie des sciences, 1^{er} avril 1886.

(4) Villiers, *Sur la formation des ptomaines dans le choléra* (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 12 janvier 1885, p. 91); *Sur la formation des alcaloïdes dans les maladies* (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 20 avril et 11 mai 1885, p. 1073).

(5) G. Pouchet, *Sur les modifications qui se produisent dans la composition chimique de certaines humeurs sous l'influence du choléra épidémique* (in Académie des sciences, 26 janvier 1885).

Puis ce même examen a porté sur les bouillons de culture du bacille de la fièvre typhoïde et il en a retiré cette fois un alcali toxique, la typhotoxine, ayant pour formule $C^7H^{17}AzO^2$. Des recherches analogues ayant été faites sur les bouillons de culture du bacille du tétanos, on en a pu retirer trois alcaloïdes : d'abord la tétanine ($C^{13}H^{30}Az^2O^4$), c'est un corps très toxique qui reproduit chez les animaux les convulsions toniques et chroniques propres au tétanos; puis la tétanotoxine; alcali non oxygène et ayant pour formule $C^5H^{11}Az$; c'est un poison convulsivant, mais à un moindre degré que la tétanine, enfin la spasmotoxine, dont la formule n'est pas encore bien fixée, mais qui est convulsivante comme la tétanine. Il y aurait encore un quatrième alcaloïde, trouvé dans ce bouillon de culture, mais il n'est pas encore bien fixé. Le bacille du choléra donnerait aussi lieu, dans les bouillons de culture, à la production de toxines diverses, je vous signalais, il y a quelques instants, les travaux de Felz, de Villiers et de Pouchet à cet égard, je dois maintenant vous citer les six bases que Briéger a extraites de ces bouillons et dont la plus toxique est la méthylguanidine ($C^2H^7AzO^3$).

Lorsque je vous parlerai des virus atténués et des vaccines, je vous montrerai que c'est sur la présence de ces ptomaines sécrétées par certains microbes qu'est basée la vaccine chimique, en particulier celle du choléra, d'après les belles recherches de Gamaleia d'Odessa, celle de la septicémie d'après les expériences de Roux, et probablement celle de la rage, si l'on s'en rapporte aux travaux de Peyraud, de Libourne, et surtout à la récente communication de Pasteur (1).

Quel rôle jouent ces alcaloïdes toxiques dans la scène pathologique déterminée par ces microbes pathogènes? C'est ce qui nous reste à examiner et c'est ce que je me propose de faire dans la prochaine conférence, où j'aborderai l'étude de l'infection et de l'intoxication.

(1) Pasteur, *Sur la vaccination préventive du choléra* (Académie des sciences, séance du 20 août 1888).